ADRIANA IOZZI JOAQUIM

**Cistocintilografia direta cíclica no diagnóstico e caracterização do
refluxo vesicoureteral em crianças e adultos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Emmanuel de Almeida
Burdmann

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Joaquim, Adriana Iozzi

Cistocintilografia direta cíclica no diagnóstico e caracterização do refluxo vesicoureteral em crianças e adultos / Adriana Iozzi Joaquim. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.

Orientador: Emmanuel de Almeida Burdmann.

Descritores: 1.Cintilografia 2.Refluxo vesicoureteral 3.Diagnóstico
4.Adulto 5.Criança

USP/FM/DBD-384/14

*À minha família e a meus amigos
pelo apoio carinhoso e incentivo em
mais uma etapa de vida.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Emanuel de Almeida Burdmann, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, mais uma vez, pela orientação e por ter aceitado o desafio.

Aos coordenadores do curso de pós-graduação em Nefrologia, pela oportunidade de realizar esta tese.

Aos colegas e funcionários do serviço de medicina nuclear do Hospital de Base e do Instituto Rio Preto de Medicina Nuclear, pelo apoio e pela segurança.

Ao Prof. Dr. Antonio Soares Souza e Prof. Dr Miguel Zerati Filho, pelo incentivo em caminhar pela Uropediatria.

Ao Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy, pela análise estatística e revisão.

Ao Sr. Ricardo Medeiros, pelo programa utilizado na revisão dos exames.

“Imaginemos uma caverna separada do mundo externo por um alto muro. Entre o muro e o chão da caverna há uma fresta por onde passa um fino feixe de luz exterior, deixando a caverna na obscuridade quase completa. Desde o nascimento, geração após geração, seres humanos encontram-se ali, de costas para a entrada, acorrentados sem poder mover a cabeça nem locomover-se, forçados a olhar apenas a parede do fundo, vivendo sem nunca ter visto o mundo exterior nem a luz do Sol, sem jamais ter efetivamente visto uns aos outros nem a si mesmos, mas apenas sombras dos outros e de si mesmos porque estão no escuro e imobilizados.

Abaixo do muro, do lado de dentro da caverna, há um fogo que ilumina vagamente o interior sombrio e faz com que as coisas que se passam do lado de fora sejam projetadas como sombras nas paredes do fundo da caverna. Do lado de fora, pessoas passam conversando e carregando nos ombros figuras ou imagens de homens, mulheres e animais cujas sombras também são projetadas na parede da caverna, como num teatro de fantoches.

Os prisioneiros julgam que as sombras de coisas e pessoas, os sons de suas falas e as imagens que transportam nos ombros são as próprias coisas externas, e que os artefatos projetados são seres vivos que se movem e falam. Os prisioneiros se comunicam, dando nome às coisas que julgam ver (sem vê-las realmente, pois estão na obscuridade) e imaginam que o que escutam, e que não sabem que são sons vindos de fora, são as vozes das próprias sombras e não dos homens cujas imagens estão projetadas na parede; também imaginam que os sons produzidos pelos artefatos que esses homens carregam nos ombros são vozes de seres reais. Qual é, pois, a situação dessas pessoas aprisionadas? Tomam sombras por realidade, tanto as sombras das coisas e dos homens exteriores como as sombras dos artefatos fabricados por eles. Essa confusão, porém, não tem como causa a natureza dos prisioneiros e sim as condições adversas em que se encontram. Que aconteceria se fossem libertados dessa condição de miséria?

Um dos prisioneiros, inconformado com a condição em que se encontra, decide abandoná-la. Fabrica um instrumento com o qual quebra os grilhões. De início, move a cabeça, depois o corpo todo; a seguir, avança na direção do muro e o escala. Enfrentando os obstáculos de um caminho íngreme e difícil, sai da caverna.

No primeiro instante, fica totalmente cego pela luminosidade do sol, com a qual seus olhos não estão acostumados. Enche-se de dor por causa dos movimentos que seu corpo realiza pela primeira vez e pelo ofuscamento de seus olhos sob a luz externa, muito mais forte do que o fraco brilho do fogo que havia no interior da caverna. Sente-se dividido entre a incredulidade e o deslumbramento. Incredulidade porque será obrigado a decidir onde se encontra a realidade: no que vê agora ou nas sombras em que sempre viveu. Deslumbramento porque seus olhos não conseguem ver com nitidez as coisas iluminadas. Seu primeiro impulso é o de retornar à caverna para livrar-se da dor e do espanto, atraído pela escuridão, que lhe parece mais acolhedora. Além disso, precisa aprender a ver e esse aprendizado é doloroso, fazendo-o desejar a caverna onde tudo lhe é familiar e conhecido. Sentindo-se sem disposição para regressar à caverna por causa da rudeza do caminho, o prisioneiro permanece no exterior. Aos poucos, habitua-se à luz e começa a ver o mundo. Encanta-se, tem a felicidade de finalmente ver as próprias coisas, descobrindo que estivera prisioneiro a vida toda e que em sua prisão vira apenas sombras. Doravante, desejará ficar longe da caverna para sempre e lutará com todas as suas forças para jamais regressar a ela. No entanto, não pode evitar lastimar a sorte dos outros prisioneiros e, por fim, toma a difícil decisão de regressar ao subterrâneo sombrio para contar aos demais o que viu e convencê-los a se libertarem também.

Que lhe acontece nesse retorno? Os demais prisioneiros zombam dele, não acreditando em suas palavras e, se não conseguem silenciá-lo com suas caçadas, tentam fazê-lo espancando-o. Ora, se, para os prisioneiros, o mundo real é a caverna, como poderiam sair da ilusão se não sabem que vivem nela? Se, mesmo assim, ele teima em afirmar o que viu e os convida a sair da caverna, certamente, acabam por matá-lo. Mas, quem sabe, alguns podem ouvi-lo e, contra a vontade dos demais, também decidir sair da caverna rumo à realidade.”

O mito da caverna por Marilena Chauí

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	2
1.1 Cistocintilografia direta.....	2
1.1.1 Histórico.....	2
1.1.2 Técnica	3
1.1.3 Dosimetria	4
1.1.4 Indicações.....	5
1.2 Refluxo vesicoureteral	5
1.3 Objetivos	7
1.3.1 Objetivo primário	7
1.3.2 Objetivos secundários	7
2 PACIENTES E MÉTODOS.....	9
2.1 Exames	9
2.2 Análise estatística	12
3 RESULTADOS.....	14
3.1 Amostra total	14
3.1.1 Característica dos pacientes	14
3.1.2 Exames	14
3.1.3 Diagnóstico	15
3.1.4 Exames com RVU.....	16
3.2 Análise da amostra por faixas etárias	16
3.2.1 Características dos pacientes.....	16
3.2.2 Análise da positividade dos exames por ciclo nos três grupos de faixa etária.....	17
3.3 Resultados dos exames e características dos pacientes com RVU por faixa etária (Tabela 4).....	19

4 DISCUSSÃO	23
5 CONCLUSÕES	28
6 ANEXOS	30
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)	30
ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.....	32
7 REFERÊNCIAS	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Evolução da cistocintilografia direta. A- Sondas de cintilação em 1959; B- Imagens adquiridas no mapeador retilíneo em 1974; C- Gama-câmara com o paciente na posição sentada e D- na posição supina em 1979 (1,3,2).	3
Figura 2	Banqueta para acomodação do paciente durante a realização do exame, que permite a micção em recipiente específico.	10
Figura 3	Colimador com posicionamento na projeção posterior do paciente.	11
Figura 4	Classificação do RVU. A - grau I; B - grau II e C - grau III.	11
Figura 5	Histograma das idades dos pacientes por número exames.	14
Figura 6	Tempo de duração dos exames dividido pela quantidade de ciclos.	15
Figura 7	Número de exames positivos de acordo com o número de ciclos realizados divididos por faixa etária.	18
Figura 8	Exame de paciente do gênero feminino com 7 anos, em que foram realizados 3 ciclos de enchimento e micção, e a duração total do exame foi 21 minutos.	21
Figura 9	Exame de paciente do gênero feminino com 4 anos, em que foram realizados 3 ciclos de enchimento e micção, e a duração total do exame foi 26 minutos.	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Resultados da CD de pacientes com refluxo vesicoureteral da amostra total.	16
Tabela 2	Número de exames por ciclos divididos por grupos etários.....	17
Tabela 3	Distribuição da quantidade de exames nos grupos que realizaram mais de um ciclo e apresentaram positividade no 2º ou 3º ciclo, considerando-se o número de ciclos, e o número de exames negativos e positivos em cada ciclo realizado. Note que 20 exames foram positivos apenas após o 2º ciclo e 9 apenas após o 3º ciclo.....	19
Tabela 4	Resultados dos exames que apresentaram RVU divididos por grupos etários.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CD	Cistocintilografia direta
cm	Centímetro
DTPA	Ácido dietilenotriaminopentacético
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
H ₂ O	Água
ITU	Infecção do trato urinário
LEAP	<i>Low energy all purpose</i>
MBq	Megabequerel
mCi	Milicurie
mGy	Miligray
min	Minuto
mL	Mililitro
mrad	Milirad
neg	Negativo
pos	Positivo
RVU	Refluxo vesicoureteral
UCM	Uretrocistografia miccional
USP	Universidade de São Paulo
%	Porcentagem
<	Menor
¹³¹ I	Iodo-131
¹⁹⁸ Au	Ouro-198
^{99m} Tc	Tecnécio-99m
μCi	Microcurie

RESUMO

Joaquim AI. *Cistocintilografia direta cíclica no diagnóstico e caracterização do refluxo vesicoureteral em crianças e adultos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: Os benefícios da cistocintilografia direta (CD) cíclica no diagnóstico de refluxo vesicoureteral (RVU) são pouco estudados. O objetivo deste estudo foi investigar a influência da CD cíclica em crianças e adultos, além da avaliação da classificação e lateralidade do refluxo, o tempo de duração total do exame e de cada ciclo, e a ocorrência de refluxo nas fases de enchimento e/ou micção. **Métodos:** Foram estudados 362 exames em pacientes com idade de $15,8 \pm 17,2$ anos (2 meses a 76,4 anos), sendo 89,5% do gênero feminino. Os exames foram divididos em três grupos: crianças até cinco anos (A), crianças maiores de cinco e até 14 anos (B), e maiores de 14 anos (C). **Resultados:** A distribuição da quantidade de ciclos na CD indicou maior ocorrência de 2 ciclos (37,6%) e 3 ciclos (56,6%). O RVU foi diagnosticado em 21% dos exames desde o primeiro ciclo, em 5,5% no 2º ciclo, e, em 2,5% apenas no 3º ciclo. Em nenhum exame o 4º, 5º ou 6º ciclos permitiram diagnóstico adicional de RVU. A maioria dos exames com RVU correspondeu ao grau II. O refluxo ocorreu apenas na fase de enchimento em 10%, na fase de micção em 27% e em ambas as fases, em 63% dos exames. Houve maior ocorrência de refluxo nos grupos A e B do que no C, desde o 1º ciclo. O segundo ciclo foi igualmente eficaz no diagnóstico de RVU nos três grupos. No grupo A, a realização do terceiro ciclo foi mais eficaz, quando comparado aos demais grupos. Não houve diferenças significantes quanto à lateralidade do refluxo. **Conclusão:** No grupo A, observou-se menor tempo de duração dos exames embora com maior quantidade de ciclos e maior eficácia diagnóstica quanto à realização de terceiro ciclo. A adição de segundo ciclo foi útil no diagnóstico do RVU nos grupos A e B, assim como a ocorrência de RVU foi maior nessa faixa etária, quando comparado a adultos. No grupo C, observou-se eficácia semelhante aos demais grupos quanto à realização de segundo ciclo de enchimento e micção, entretanto não houve benefício com a adição de terceiro ciclo.

Descritores: Cintilografia; Refluxo vesicoureteral; Diagnóstico; Adulto; Criança.

ABSTRACT

Joaquim AI. *Cyclic direct cystoscintigraphy in the diagnosis and characterization of vesicoureteral reflux in children and adults* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2014.

Introduction: The benefits of cyclic direct cystoscintigraphy (CD) for the diagnosis of vesicoureteral reflux (VUR) are poorly studied. The aim of this study was to investigate the influence of cyclic CD in children and adults and evaluate the classification and laterality of reflux, the total duration of the examination and of each cycle and the occurrence of reflux in the filling and/or voiding phases.

Methods: A total of 362 examinations were performed in patients with a mean age of 15.8 ± 17.2 years (2 months to 76.4 years, 89.5% female). The examinations were divided into three groups: children younger than five years old (A), children older than five and younger than 14 (B) and patients older than 14 (C). **Results:** The distribution of the number of cycles in the CD examinations indicated that there were higher occurrences of two (37.6%) and three cycles (56.6%). VUR was diagnosed in 21% of patients based on the 1st cycle, 5.5% in the 2nd cycle and 2.5% only in the 3rd cycle. No examinations yielded additional VUR diagnoses with the 4th, 5th or 6th cycles. Most examinations showing VUR corresponded to grade II. Reflux occurred in only the filling phase in 10%, only the voiding phase in 27% and both phases in 63% of patients. There was a higher incidence of reflux in groups A and B than group C following the 1st cycle. The 2nd cycle was equally effective in diagnosing VUR in all three groups. In group A, the 3rd cycle was more effective compared to the other groups. There were no significant differences in the laterality of reflux. **Conclusions:** In group A, the examination duration was shorter, although there were more cycles and a greater diagnostic efficacy when a 3rd cycle was performed. The addition of a 2nd cycle was useful for diagnosing VUR in groups A and B, and the occurrence of VUR was higher in these age groups compared to adults. In group C, there was similar efficiency compared to others groups relative to the 2nd filling and voiding cycle; however, there were no benefits to adding a 3rd cycle.

Descriptors: Scintigraphy; Vesicoureteral reflux; Diagnosis; Grown up; Child.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Cistocintilografia direta

1.1.1 Histórico

Desde a década de 1960, diversos radiofármacos foram utilizados na cistocintilografia direta (CD) (Figura 1). Em 1959, Winter instilou o rosa-bengala- ^{131}I ou o diodrast- ^{131}I na bexiga urinária de pacientes adultos para detecção de refluxo vesicoureteral (RVU), e registrou a radioatividade nos rins com sondas de cintilação¹. Em 1964, Berne e Ekman utilizaram o ouro coloidal (^{198}Au) na cistocintilografia e enfatizaram a vantagem da sua baixa dose de radiação quando comparado à uretrocistografia miccional (UCM) com raio-X². Servadio *et al.*, em 1974, propuseram a utilização de partículas de enxofre coloidal- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que simulam o movimento das bactérias no trato urinário, adquirindo imagens no mapeador retilíneo³.

Inicialmente, a CD despertou pouco interesse, mas a introdução dos radiofármacos marcados com tecnécio- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) e a melhora da qualidade das imagens, com a utilização de gama-câmara computadorizada⁴, aperfeiçoou-se a técnica e a popularizaram⁵.

Com a evolução da técnica, foram adicionados ao resultado diagnóstico de RVU outros parâmetros na avaliação do trato urinário, incluindo volume urinário vesical quando ocorre o refluxo^{6,7}; cálculo do volume de urina que refluíu para o trato superior^{8,9}; cálculo do volume urinário residual⁸ e quantificação do tempo de drenagem do refluxo do trato superior⁹.

Figura 1 - Evolução da cistocintilografia direta. A- Sondas de cintilação em 1959; B- Imagens adquiridas no mapeador retilíneo em 1974; C- Gama-câmara com o paciente na posição sentada e D- na posição supina em 1979 (1,3,2).

1.1.2 Técnica

A cistocintilografia direta é realizada após cateterização asséptica, esvaziamento da bexiga urinária e instilação de pequena quantidade de radiofármaco, como o ^{99m}Tc livre ou ligado a compostos como enxofre coloidal ou o ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA)¹⁰.

O radiofármaco é administrado diretamente na sonda uretral na dose de 37 MBq (1 mCi), seguido por infusão de solução salina a 0,9%, em temperatura próxima à corporal, até o enchimento vesical. A solução salina deve ser administrada sob pressão hidrostática (40 a 60 cm de H_2O) ou ser posicionada cerca de um metro acima da bexiga.

O volume de solução salina infundido é calculado segundo fórmula ($[\text{idade em anos} + 2]$ multiplicado por 30 mL)¹¹ ou é administrado até a tolerância do paciente, evidenciada pela urgência em urinar. Em crianças, a tolerância é avaliada pelo desconforto do paciente, extravasamento de urina pelo cateter, retorno da urina pelo cateter ou parada do gotejamento da solução salina.

Para a aquisição das imagens, é utilizada gama-câmara computadorizada equipada com colimador LEAP (*low energy all purpose*). O detector deve ser posicionado na projeção posterior do abdômen, com o paciente na posição supina ou sentada. As imagens são adquiridas de modo dinâmico, a cada 5 ou 10 segundos, na matriz 64x64, durante as fases de enchimento vesical e micção, permitindo definir a ascensão anômala do radiofármaco da bexiga até os ureteres e/ou pelves renais. Como a micção ocorre com a sonda uretral ainda posicionada, outra dose do radiofármaco pode ser administrada, permitindo a realização de outras sequências de enchimento e micção, caracterizando o exame cíclico¹¹.

1.1.3 Dosimetria

Existem modelos para o cálculo da dose de radioatividade absorvida pela bexiga e pelas gônadas. Conway *et al.*, utilizando modelo estático da bexiga, determinaram que a exposição da parede da bexiga por 30 minutos à atividade de 37 MBq de ^{99m}Tc foi de, aproximadamente, 0,3 mGy (30 mrad), sendo que a dose esperada para as gônadas é ainda menor devido à posição da bexiga, principalmente em meninos⁵. Os autores também relataram que a média de dose nos testículos da UCM com videofluoroscopia foi 1,05 mGy (105 mrad) e nos ovários 2,69 mGy (269 mrad), portanto estimando dose 50 a 100 vezes menor nas gônadas com a utilização do método cintilográfico⁵. Utilizando modelo dinâmico e esférico da bexiga, Dimitrou *et al.* verificaram que a dose absorvida na parede da bexiga foi de 1,2mGy/37MBq (120mrad/mCi), 0,036mGy/37MBq (3,6 mrad/mCi) na gônada feminina e 0,026mGy/37MBq (2,6mrad/mCi) na gônada masculina¹². Ward *et al.* compararam a dose efetiva de radioatividade em crianças durante a realização de UCM com fluoroscopia pulsada e fluoroscopia contínua com o método cintilográfico. Os autores concluíram que a técnica pulsada apresentou dose efetiva de radioatividade 10 a 25 vezes maior e a contínua 100 vezes maior do que a cistocintilografia, evidenciando que o exame cintilográfico apresenta menor exposição à radiação¹³.

Esses estudos demonstram que a dose de radiação absorvida na parede da bexiga e nas gônadas durante a CD é bem menor do que a dose absorvida nos métodos radiológicos, o que torna a CD um exame mais seguro.

1.1.4 Indicações

A CD é utilizada em crianças com infecção do trato urinário (ITU) para avaliação de RVU; no seguimento de tratamento medicamentoso, cirúrgico ou endoscópico do refluxo; no rastreamento de gêmeos e familiares de crianças portadoras de RVU, e na avaliação de RVU em casos de disfunção vesical, como bexiga neurogênica¹¹.

Em adultos, nos quais a anatomia geniturinária já é conhecida por outras investigações, a CD também pode ser realizada, principalmente na avaliação de ITU, no pós-operatório de correção de RVU e em portadores de disfunção neurogênica da bexiga^{4,5}. Roach *et al.*, investigando a utilização da CD em adultos, verificaram que ITU recorrente (44%) e seguimento de refluxo (29%) foram as indicações mais frequentes, e avaliação pós-operatória (9%) e suspeita de pielonefrite secundária ao RVU (8%) as menos frequentes¹⁴.

1.2 Refluxo vesicoureteral

Refluxo vesicoureteral é definido como o fluxo retrógrado da urina da bexiga para o ureter até o trato urinário superior, sendo a anormalidade mais comum em crianças com infecção do trato urinário¹⁵. A falha no mecanismo valvar ureterovesical pode ser congênita, patológica ou por imaturidade que distorce a anatomia ou função da junção ureterovesical¹⁵.

A prevalência de RVU em crianças assintomáticas é menor que 0,5%¹⁶. Entre 29 a 50% das crianças com ITU tem RVU, embora pielonefrite também possa ocorrer na ausência de evidências de RVU^{10,16}. Há maior prevalência de RVU (8%-40%) em crianças gêmeas e em filhos de pacientes com RVU (66%)¹⁶.

A consequência mais grave do RVU associado à urina infectada é o desencadeamento de pielonefrite e a produção de cicatrizes renais, que podem estar associados ao desenvolvimento de hipertensão arterial e de doença renal crônica. De fato, 7 a 17% das crianças com doença renal crônica em estágio avançado têm pielonefrite crônica como etiologia da lesão renal¹⁷. Esses dados ressaltam a importância de diagnóstico preciso e precoce do RVU. Podem decorrer de 30 a 40 anos entre o aparecimento do primeiro episódio de cicatriz renal secundária à pielonefrite até o surgimento de hipertensão arterial e/ou de doença renal crônica¹⁴.

Os métodos de diagnóstico por imagem mais utilizados para detectar RVU são a uretrocistografia miccional (UCM) e a cistocintilografia direta (CD).

A UCM é o exame mais frequentemente utilizado na detecção de RVU por oferecer imagens de alta resolução e informações anatômicas sobre bexiga e uretra. A classificação do refluxo em graus de I a V por esse método é amplamente aceita como padrão-ouro. Na CD, essa classificação corresponde a apenas três graus, devido à sua baixa resolução anatômica¹⁸.

As desvantagens da UCM incluem alta taxa de exposição à radiação e redução da sensibilidade devido à aquisição das imagens de forma não contínua. O RVU pode ocorrer instantaneamente, intermitentemente, de forma tardia ou no ato da micção, e pode não ser detectado se ocorrer durante o intervalo entre a exposição aos raios-X¹. O processo de enchimento e micção pode ser mais bem investigado de forma dinâmica com a técnica de fluoroscopia, embora esta envolva maior dose absorvida de radiação¹⁶. Geralmente, é necessária a repetição seriada da UCM, às vezes por anos, o que aumenta o problema com a dose acumulada de radiação recebida pelo paciente. Por essa razão, a CD tem sido aceita como exame de seguimento de portadores de RVU, na avaliação de gêmeos e de descendentes assintomáticos de pacientes com RVU.

O diagnóstico de RVU em adultos tem atraído menor interesse do que em crianças, provavelmente por ser menos comum e não implicar na mesma possibilidade de perda de função renal¹⁹. A cura espontânea do refluxo em adultos é rara e, se a urina estiver infectada, o refluxo pode causar cicatriz e lesão renal crônica. Neste contexto, a CD pode ser particularmente adequada para o seguimento de pacientes cuja anatomia geniturinária já é conhecida por outros métodos²⁰.

Considerando-se a morbidade do RVU, o aprimoramento dos métodos diagnósticos para a sua detecção precoce e precisa é essencial, reduzindo as sequelas do RVU não tratado por não ter sido diagnosticado, e proporcionando maior confiança num exame negativo, quando há suspeita da presença dessa anormalidade.

Estudos sobre a influência da quantidade de ciclos da cistocintilografia direta no diagnóstico de refluxo vesicoureteral em crianças e adultos são raros¹⁵. É possível que a adoção do exame cíclico como procedimento padrão para o diagnóstico de RVU ao invés da cistocintilografia direta convencional possa melhorar a elucidação diagnóstica precisa do RVU.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo primário

Investigar a influência da quantidade de ciclos da cistocintilografia direta no diagnóstico de refluxo vesicoureteral em crianças e adultos

1.3.2 Objetivos secundários

- 1.** Classificação e lateralidade do refluxo em cada ciclo realizado;
- 2.** Tempo de duração total e de cada ciclo da cistocintilografia direta;
- 3.** Ocorrência de refluxo nas fases de enchimento e/ou micção dos exames.

2 PACIENTES E MÉTODOS

2 PACIENTES E MÉTODOS

2.1 Exames

Todos os 368 exames de cistocintilografia direta cíclica realizados para pesquisa de refluxo vesicoureteral no Instituto Rio Preto de Medicina Nuclear e no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Base de São José do Rio Preto, SP, no período de 2000 a 2011, foram selecionados para o estudo. Foram excluídos pacientes transplantados renais (n=2) e portadores de bexiga neurogênica (n=4). A amostra final estudada foi composta por 362 exames de 323 pacientes submetidos à cistocintilografia direta cíclica para pesquisa de RVU.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), Parecer número 5425 (Anexo A), e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP, Projeto número 171/12 (Anexo B). O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto dispensou o uso de consentimento informado, por se tratar de estudo retrospectivo, observacional.

Para a realização do exame; os pacientes foram submetidos à sondagem vesical, em condições assépticas, com sonda uretral número 4 para crianças de até 2 anos, número 6 para crianças de até 10 anos; e número 8 para crianças maiores de 10 anos e adultos. A sonda uretral foi conectada a um equipo de macrogotas, utilizando-se uma torneira de três vias.

Os pacientes foram posicionados sentados numa banqueta adaptada para a micção (Figura 2). Os pacientes que não puderam colaborar com o posicionamento ficaram na posição supina. O detector da gama câmara foi posicionado na projeção posterior do paciente, estando no campo de visão o apêndice xifoide e o púbis, ficando o colimador, na vertical, nos pacientes sentados e, na horizontal, nos pacientes deitados na posição supina.

Figura 2 - Banqueta para acomodação do paciente durante a realização do exame, que permite a micção em recipiente específico.

Após o posicionamento do paciente, se administrou o radiofármaco pela torneira de três vias, seguido da infusão por gotejamento de solução de cloreto de sódio a 0,9%, até o enchimento vesical. O radiofármaco utilizado foi o pertecnetato- ^{99m}Tc , na dose de 18,5 MBq para crianças até 10 anos, e de 37 MBq para crianças maiores e adultos.

O enchimento vesical foi observado quando o paciente referia necessidade de micção, ou, nas crianças, quando o gotejamento da solução de cloreto de sódio era interrompido naturalmente, em função da bexiga estar repleta ou quando as crianças começavam a urinar espontaneamente. A micção ocorreu com a sonda uretral ainda posicionada (ao redor da sonda), o que permitiu a realização de mais de um ciclo de enchimento e micção pelo mesmo cateter. Nos pacientes em que foi observado pouco volume de enchimento vesical e/ou micção precoce, foram realizados mais de 3 ciclos.

As imagens foram adquiridas em câmara de cintilação computadorizada (Figura 3), marca Elscint (Haifa, Israel), modelo SP4 no Hospital de Base de Rio Preto, e modelo SP6 no Instituto Rio Preto de Medicina Nuclear. Foi utilizado um colimador LEAP com a aquisição de imagens dinâmicas a cada 5 segundos na matriz 64x64 durante a fase de enchimento e micção de todos os ciclos do exame.

Figura 3 - Colimador com posicionamento na projeção posterior do paciente. Nota-se também a localização do suporte para infusão da solução fisiológica. (A) deitado em posição supina. (B) sentado utilizando banqueta.

Em ambas as instituições, foi utilizado o mesmo protocolo. Durante os exames, foram realizados, no mínimo, dois ciclos e, no máximo, seis. Em cada um dos ciclos, foram analisadas as fases de enchimento e micção. A fase de enchimento compreendeu o momento da infusão do radiofármaco até o início da micção e a fase de micção se estendeu até o total esvaziamento vesical.

O RVU foi classificado (Figura 4) como grau I (radiotraçador restrito ao ureter), grau II (radiotraçador atinge a pelve) e grau III (radiotraçador atinge a pelve, que parece dilatada)¹⁵.

Figura 4 - Classificação do RVU. A - grau I; B - grau II e C - grau III

Em todos os exames, foram analisadas as seguintes variáveis: idade dos pacientes no momento do exame, gênero, tempo de duração total do exame e quantidade de ciclos realizados. Na avaliação individual de cada ciclo, foram considerados o tempo de duração e a ocorrência ou não de RVU. Nos ciclos que apresentaram refluxo, também foram avaliadas a classificação e lateralidade do RVU, e a fase (enchimento e/ou micção) em que ocorreu o refluxo.

Todas as CD foram revistas e comparadas com o laudo original pela autora deste estudo e, em caso de discrepância (1,3% dos exames), foi obtido consenso por meio de análise por outro médico especialista.

Para a análise de resultados, os exames foram divididos em três grupos, de acordo com a faixa etária dos pacientes:

Grupo A composto por crianças de até 5 anos;

Grupo B composto por crianças maiores de 5 e até 14 anos;

Grupo C composto por indivíduos maiores de 14 anos.

2.2 Análise estatística

A estatística descritiva foi realizada por média e desvio-padrão, mediana ou porcentagem, como adequado. As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste exato de Fisher. A normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis quantitativas foram analisadas por análise de variância e, no caso de detecção de diferenças, foi feito o pós-teste de Tukey-Kramer. Na comparação de duas variáveis quantitativas com distribuição Gaussiana, utilizou-se o teste t de Student pareado, bicaudal. A ilustração gráfica foi feita por gráficos de Box-Plot. Foram considerados significantes valores de $P \leq 0,05$. Foi utilizado o programa *StatsDirect statistical software* Version 1.9.15 (30/11/2011)®, *StatsDirect Limited*, Inglaterra.

3 RESULTADOS

3 RESULTADOS

3.1 Amostra total

3.1.1 Característica dos pacientes

Foram estudados 362 exames de 323 pacientes com idade entre dois meses e 76,4 anos (Figura 5), média de $15,8 \pm 17,2$ anos e mediana de 7,4 anos, sendo 89,5% (n=289) do gênero feminino e 10,5% (n=34) do masculino. Em 35 pacientes, foram realizados dois exames em idades diferentes e, em 2 pacientes, foram realizados 3 exames, também em idades diferentes.

As indicações para a realização dos exames foram: controle pós-tratamento clínico ou cirúrgico do RVU (57%) e pesquisa de RVU em pacientes com ITU (43%).

Figura 5 - Histograma das idades dos pacientes por número exames.

3.1.2 Exames

O tempo de duração dos exames foi de $23,3 \pm 10,0$ minutos (mediana de 21,4 minutos). A distribuição da quantidade de ciclos na cistocintilografia direta foi de 2

ciclos em 37,6% (n=136), de 3 ciclos em 56,6% (n = 205), de 4 ciclos em 4,7% (n = 17), de 5 ciclos em 0,8% (n=3) e de 6 ciclos em 0,3% (n=1) dos exames.

A duração dos exames que tiveram 2 ciclos foi $22,4 \pm 10,2$ min, com 3 ciclos foi $24,2 \pm 9,9$ min, com 4 ciclos foi $20,5 \pm 8,3$ min, com 5 ciclos foi $14,8 \pm 5,6$ min e o único exame que teve 6 ciclos durou 14,8 min (Figura 6). Não houve diferença estatisticamente significativa na duração dos exames quando comparados os diferentes subgrupos de quantidade de ciclos ($P=0,1301$).

Figura 6 – Tempo de duração dos exames dividido pela quantidade de ciclos.

3.1.3 Diagnóstico

O RVU foi diagnosticado em 21% (n = 76) dos exames desde o primeiro ciclo, em 5,5% (n = 20) no 2º ciclo e em 2,5% (n = 9) apenas no 3º ciclo. Em nenhum exame, o 4º, 5º ou 6º ciclo realizaram diagnóstico adicional de RVU. Em 71% dos exames (n = 257), não se evidenciou RVU em nenhum ciclo.

A realização de um segundo ciclo levou a um aumento relativo no diagnóstico do RVU de 26,3% (mais 20 exames positivos/287 exames) em relação a um único ciclo e a realização de um terceiro ciclo a um aumento relativo de 9,4% (mais 9 exames positivos/181 exames) em relação ao primeiro e segundo ciclos.

3.1.4 Exames com RVU

Do total de exames com RVU (n=105), 85% (n=89) eram de indivíduos do gênero feminino e 15% (n=6) do masculino (Tabela 1). A idade dos pacientes com RVU foi de $10,4 \pm 13,5$ anos (mediana 5,5 anos).

Quanto à classificação do grau do refluxo, 8% (8) dos exames corresponderam ao grau I, 74% (n=78) ao grau II, 13% (n=14) ao grau III, 4% (n=4) ao grau I e II, e 1% (n=1) apresentou grau I e III. Em 7,6% (n=8) dos exames com RVU, a realização de ciclos adicionais levou à mudança da classificação para graduação maior.

Quanto à lateralidade, em 36% (n=38) dos exames, o refluxo ocorreu na via excretora direita, em 43% (n=45), na via excretora esquerda e, em 21% (n=22) dos exames, o refluxo foi bilateral.

O refluxo ocorreu apenas na fase de enchimento em 10% (n=11), na fase de micção em 27% (n=28) e em ambas as fases em 63% (n=66) dos exames.

Tabela 1 – Resultados da CD de pacientes com refluxo vesicoureteral da amostra total.

Variável	% (n)					
Grau*	I		II		III	
	8	(8)	74	(78)	13	(14)
Lateralidade	Direita		Esquerda		Bilateral	
	36	(38)	43	(45)	21	(22)
Fase	Enchimento		Micção		Ambas	
	10	(11)	27	(28)	63	(66)

*4% dos exames apresentaram grau I e II e 1% apresentou grau I e III. n = quantidade de exames, grau I: radiotraçador restrito ao ureter, grau II: radiotraçador atinge a pelve e grau III: radiotraçador atinge a pelve, que parece dilatada.

3.2 Análise da amostra por faixas etárias

3.2.1 Características dos pacientes

O grupo A (0 a 5 anos) apresentou 85% (n=94) de meninas e 15% (n=17) de meninos, o grupo B (maior do que 5 e até 14 anos) apresentou 88% (n=91) de

meninas e 12% (n=12) de meninos e o grupo C (maior do que 14 anos) apresentou 96% (n=112) de gênero feminino e 4% (n=5) de gênero masculino.

No grupo A, 12 meninas fizeram dois exames. No grupo B, 9 meninas e 2 meninos fizeram dois exames. No grupo C, 6 mulheres fizeram 2 exames e uma fez 3 exames.

Quanto às indicações para realização dos exames no grupo A: 65% dos pacientes realizaram o exame para controle de tratamento de RVU e 35% para investigação de ITU, no grupo B: 76% para controle e 24% para ITU, e no grupo C: 15% para controle e 85% para avaliação de ITU.

A Tabela 2 mostra a quantidade de exames realizados em cada grupo etário, divididos pelo número de ciclos realizados.

Tabela 2 - Número de exames por ciclos divididos por grupos etários.

GRUPOS	NÚMERO DE CICLOS				
	2	3	4	5	6
A	39	72	8	3	1
B	36	69	9		
C	61	64			

3.2.2 Análise da positividade dos exames por ciclo nos três grupos de faixa etária

O grupo A representou 34% (n=123) dos exames. Em 64,2% destes exames (n=79), não ocorreu RVU em nenhum momento. Em 23,6% (n=29) dos exames, o RVU ocorreu no 1º ciclo, em 6,5% (n=8) dos 123 exames, houve ocorrência de RVU apenas após o 2º ciclo e, em 5,7% (n=7) dos 123 exames, o RVU foi demonstrado apenas após o 3º ciclo (Figura 7).

O grupo B correspondeu a 31,5% (n=114) dos exames. Em 60,5% destes (n=69), não ocorreu RVU em nenhum momento. Em 31,6% (n=36) dos exames, o RVU ocorreu no 1º ciclo, em 7% (n=8) dos 114 exames, o RVU ocorreu apenas após o 2º ciclo e, em 0,9% (n=1) dos 114 exames, o RVU aconteceu apenas após o 3º ciclo.

O grupo C representou 34,5% (n=125) dos exames. Em 87,2% (n=109), não ocorreu RVU. Em 8,8% (n=11) destes exames, o RVU ocorreu no 1º ciclo, em 3,2% (n=4) dos 125 exames, o RVU ocorreu apenas após o 2º ciclo e, em 0,8% (n=1) dos 125 exames, o RVU ocorreu apenas após o 3º ciclo (Tabela 3).

Em relação à ocorrência de refluxo, desde o 1º ciclo, não houve diferença entre os grupos A e B ($P = 0,1722$). Houve diferença entre os grupos A e C ($P = 0,0016$), e B e C ($P < 0,0001$), indicando maior ocorrência de refluxo em crianças e adolescentes do que nos adultos desde o 1º ciclo.

Em relação à ocorrência de RVU, apenas após o 2º ciclo não houve diferença entre os três grupos.

Quanto à ocorrência de refluxo, apenas após o 3º ciclo houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos A e C ($P = 0,0345$), e entre os grupos A e B ($P = 0,0464$). Não houve diferença entre os grupos B e C ($P = 0,954$), indicando que, em crianças menores do que 5 anos, se evidencia mais refluxo a partir do terceiro ciclo, quando comparado com crianças maiores e adultos, sugerindo possível benefício de um 3º ciclo adicional nessa faixa etária.

Figura 7 - Número de exames positivos de acordo com o número de ciclos realizados divididos por faixa etária.

A duração dos exames do grupo A foi de $20,0 \pm 9,0$ minutos, do grupo B foi de $23,7 \pm 10,0$ minutos e do grupo C foi de $26,2 \pm 10,1$ minutos. A comparação entre os grupos B e C não mostrou diferença no tempo de duração dos exames entre adolescentes e adultos ($P=0,1332$). Entretanto, houve diferença entre duração dos exames nos grupos A e C ($P<0,0001$), e A e B ($P=0,0079$). Estes dados mostram que

a duração dos exames em crianças menores do que 5 anos é menor do que em adolescentes e adultos.

Tabela 3 - Distribuição da quantidade de exames nos grupos que realizaram mais de um ciclo e apresentaram positividade no 2º ou 3º ciclo, considerando-se o número de ciclos, e o número de exames negativos e positivos em cada ciclo realizado. Note que 20 exames foram positivos apenas após o 2º ciclo e 9 apenas após o 3º ciclo.

	2 CICLOS			3 CICLOS			4 CICLOS					
	Neg	Pos		Neg	Pos		Neg	Pos				
GRUPOS		1º	2º		1º	2º	3º		1º	2º	3º	4º
A (n=123)	21	15	3	47	14	4	7	7	0	1	0	0
B (n=114)	15	18	3	46	17	5	1	8	1	0	0	0
C (n=125)	51	8	2	58	3	2	1					

Neg = exames sem RVU; Pos = exames com RVU; () = número de exames, 1º ciclo, 2º ciclo, 3º ciclo e 4º ciclo.

3.3 Resultados dos exames e características dos pacientes com RVU por faixa etária (Tabela 4)

No grupo A, 35,8% dos exames foram positivos (44 em 123 exames), no grupo B, 39,5% foram positivos (45 em 114 exames) e, no grupo C, 12,8% foram positivos (16 em 125 exames). Não houve diferença entre os grupos A e B ($P = 0,5601$), entretanto, houve diferença na comparação entre os grupos A e C ($P < 0,0001$), e B e C ($P < 0,0001$), revelando que houve maior incidência de RVU nas crianças e nos adolescentes do que nos indivíduos adultos.

O grupo A apresentou 92,5% (n=37) de meninas e 7,5% (n=3) de meninos, o grupo B 93% (n=39) de meninas e 7% (n=3) de meninos, e o grupo C 100% (n=16) do gênero feminino.

No grupo A, 36% (16) dos refluxos ocorreram na via excretora direita, 39% (17) na via excretora esquerda e, em 25% (11) dos exames, o refluxo ocorreu nas duas vias. No grupo B, 35,5% (16) dos refluxos ocorreram na via excretora direita, 46,7% (21) na via excretora esquerda e, em 17,8% (8) dos exames, o refluxo ocorreu bilateralmente; e, no grupo C, 43,8% (7) dos exames ocorreu à direita, em 37,5% (6), à esquerda e, em 18,7% (3) dos exames, o refluxo ocorreu nas duas vias. Não houve

diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos analisados quanto à localização do refluxo.

No grupo A, o refluxo ocorreu apenas na fase de enchimento em 6,8% (3) dos exames, apenas na fase de micção em 36,4% (16) e, em ambas as fases, em 56,8% (25) dos exames. No grupo B, o refluxo ocorreu apenas na fase de enchimento em 8,9% (4) dos exames, apenas na fase de micção em 20% (9) e, em ambas as fases, em 71,1% (32) dos exames; e, no grupo C, o refluxo foi diagnosticado apenas na fase de enchimento em 25% (4) dos exames, na fase de micção em 56,25% (9) e, em ambas as fases, em 18,75% (3) dos exames. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à ocorrência de RVU na fase de enchimento na comparação dos três grupos. Na ocorrência de RVU na fase de micção, não houve diferença estatística na comparação entre os grupos A x B ($P=0,1996$) e A x C ($P=0,1862$), entretanto, houve diferença estatística na comparação entre os grupos B e C ($P=0,0107$). Quanto à ocorrência de RVU em ambas as fases de enchimento e micção, não houve diferença estatística entre os grupos A e B ($P=0,1698$), mas houve diferença na comparação dos grupos A e C ($P=0,0102$), e B e C ($P=0,0004$). Na avaliação das fases em que ocorreu o RVU, parece haver mais eventos bilaterais nas crianças e nos adolescentes do que nos adultos.

Nas Figuras 8 e 9, podem ser observados exames com RVU que ocorrem no 2º e 3º ciclos.

Tabela 4 - Resultados dos exames que apresentaram RVU divididos por grupos etários.

PARÂMETROS	GRUPOS		
	A	B	C
Exames positivos	44/(123) ^{*†}	45/(114) [‡]	16/(125)
Gênero F/M	37/3	39/3	16/0
Lateralidade			
direita	16	16	7
esquerda	17	21	6
bilateral	11	8	3
Fase			
enchimento	3	4	4
micção	16	9 [§]	9
ambas	25	32 [¶]	3

F = feminino; M = masculino; ()=número de exames por grupo; ^{*}A x B ($P=0,5601$); [†]A x C ($P<0,0001$); [‡]B x C ($P<0,0001$); [§]B x C ($P=0,0107$); ^{||}A x C ($P<0,0102$) e [¶]B x C ($P<0,0004$).

Figura 8 - Exame de paciente do gênero feminino com 7 anos, em que foram realizados 3 ciclos de enchimento e micção, e a duração total do exame foi 21 minutos. Nota-se RVU grau II à direita que ocorre apenas durante a fase de enchimento do 2º ciclo. As imagens foram agrupadas a cada 10 segundos.

Figura 9 - Exame de paciente do gênero feminino com 4 anos, em que foram realizados 3 ciclos de enchimento e micção, e a duração total do exame foi 26 minutos. Nota-se RVU grau II à esquerda que ocorre durante a fase de micção apenas no 3º ciclo. As imagens foram agrupadas a cada 15 segundos.

4 DISCUSSÃO

4 DISCUSSÃO

No presente estudo, foi avaliada a influência da quantidade de ciclos da cistocintilografia direta no diagnóstico do RVU em crianças e adultos. Os resultados mostraram que 19% dos pacientes não teriam o seu RVU diagnosticado se um segundo ciclo não tivesse sido realizado, e 8,5% deles não teriam o diagnóstico de RVU sem a realização de um terceiro ciclo.

O estudo também evidenciou a particular importância da realização da CD cíclica em adultos, sendo estes pacientes beneficiados com a realização de um 2º ciclo no exame quando comparados com as demais faixas etárias. Estes dados são absolutamente originais, e, no melhor do nosso conhecimento, nunca foram reportados anteriormente.

Esta positividade após o primeiro ciclo pode ser devida à característica intermitente do RVU, a cooperação inadequada das crianças e adultos, e a enchimento insuficiente da bexiga nos ciclos¹.

No presente estudo, optamos por realizar o enchimento vesical conforme a colaboração dos pacientes. O volume de solução fisiológica infundido pode ser calculado segundo fórmula matemática¹¹, embora pacientes com alteração na complacência vesical possam não se enquadrar nestes cálculos. Apesar das diferentes metodologias, nossos resultados são comparáveis aos encontrados em outras publicações^{15,21}.

Jequier e Jequier, ao estudar UCM em crianças de até 15 anos, foram os primeiros a sugerir a realização de um segundo ciclo de enchimento, se o primeiro fosse normal, aumentando a acurácia diagnóstica do método em 12%²¹. Eles também realizaram um terceiro ciclo, e, em 5,8% dos exames, o refluxo foi diagnosticado apenas nesse ciclo, portanto, identificando pacientes adicionais, que não teriam sido diagnosticados apenas com dois ciclos. Outros autores também realizaram estudos com dois ciclos em crianças e constataram de forma consistente que, aproximadamente, 14% destas tiveram RVU diagnosticado somente durante o segundo ciclo^{15,22,23}.

Como se sugere que o refluxo pode apresentar resolução espontânea até os 5 anos de idade, e que a cicatriz renal ocorre, mais frequentemente, antes dessa idade^{22,24,25}, optamos por definir o primeiro grupo de faixa etária como crianças de até 5 anos.

Ao dividirmos a amostra em três grupos etários, encontramos maior ocorrência de refluxo em crianças até 14 anos do que nos adultos. Esse resultado é, provavelmente, associado ao fato de RVU ser mais comum nessa faixa etária⁽²⁶⁾. Além disso, a ITU que pode estar presente em crianças com refluxo, é uma das principais indicações para a realização do exame cintilográfico^{14,15}, e, no presente estudo, representou 43% das indicações.

O grupo foi predominantemente composto pelo gênero feminino, sendo que uma das possíveis explicações é o fato do exame ter como uma das principais indicações a avaliação de meninas com ITU¹¹, notadamente por determinar menor exposição à radiação. Em meninos, como a avaliação da uretra é essencial, o que não pode ser obtida com o método cintilográfico, a UCM é o exame inicialmente indicado.

A realização de um 2º ciclo foi útil, diagnosticando casos adicionais de RVU, em todas as faixas etárias. Já a adição de um 3º ciclo foi benéfica apenas em crianças até cinco anos, quando comparada com os demais grupos. Há uma estimativa que, de 30 a 40% das crianças menores que cinco anos que apresentam ITU tem RVU¹⁷ e como o refluxo pode ser intermitente¹, a realização de um 3º ciclo nessa faixa etária auxilia o diagnóstico dessa anormalidade.

O protocolo de ambas as instituições nas quais foram realizados os exames recomenda 3 ciclos de enchimento e micção. Nesta pesquisa, isso ocorreu em 56,6% dos exames. Os principais motivos da interrupção do exame no 2º ciclo foram constatação de RVU grau III bilateral e perda da sondagem vesical durante a micção. Uma modificação na metodologia visando evitar a perda da sondagem vesical poderia ser a utilização de sonda Foley.

A idade dos pacientes que precisaram realizar quatro ou mais ciclos foi baixa, de $4,3 \pm 2,9$ anos. A realização dessa quantidade de ciclos foi justificada pela percepção da curta duração do enchimento vesical devido à pouca quantidade de solução fisiológica infundida e, conseqüentemente, à pouca repleção vesical.

Algumas crianças não conseguem colaborar com a retenção da solução fisiológica na bexiga urinária, e, por vezes, a própria infusão da solução age como estímulo à contração do músculo detrusor, levando à micção prematura²⁷. A duração dos exames (quatro ou mais ciclos) foi de $19,4 \pm 7,8$ minutos, próxima à obtida para os 123 exames realizados em crianças de até 5 anos ($20,0 \pm 9,0$ minutos). Esses dados sugerem que a realização de ciclos adicionais não implicou em aumento no tempo de duração dos exames devido, provavelmente, à micção prematura que ocasiona baixa repleção vesical.

Uma das justificativas para a pouca aceitação universal da cistocintilografia direta é o maior tempo de utilização do equipamento²⁸. A duração dos nossos exames foi de $23,3 \pm 10,0$ minutos, o que, em nossa instituição, corresponde, por exemplo, à aquisição de exame de cintilografia óssea em equipamento com um detector, um exame de rotina em serviços de medicina nuclear.

Com relação à dosimetria, neste estudo, a duração para realização da CD cíclica foi de $23,3 \pm 10,0$ minutos. Se considerarmos como referência o estudo de Dimitriou *et al.*²⁹, que relataram que a dose de radiação nos ovários de uma criança de 1 ano é $5,1\mu\text{Gy}/37\text{MBq-min}$, e multiplicarmos por um tempo máximo de 30 minutos, podemos estimar uma dose absorvida de $0,75\text{mGy}/37\text{MBq}$ nos ovários, indicando que a exposição à radiação na CD cíclica permanece bem abaixo da observada em estudos radiológicos^{5,13}.

Na classificação do RVU, alguns autores têm demonstrado que a CD pode ser utilizada para graduar a gravidade dessa anormalidade em graus de I a III^{15,30}. Nesta investigação, o refluxo grau I (restrito ao ureter) foi o menos encontrado, o que já foi evidenciado em outros estudos^{22,27,30}, sendo justificado pela sobreposição da radioatividade da bexiga nos ureteres, dificultando a identificação da porção distal dos ureteres e reduzindo a sensibilidade desse exame na detecção do RVU grau I.

No presente estudo, evidenciamos que o RVU foi identificado apenas na fase de enchimento em 10% dos casos. Isso pode explicar a maior sensibilidade da CD na detecção do RVU por permitir o registro contínuo de todo o exame²⁷, em relação à UCM que, geralmente, inicia a aquisição das imagens somente após o enchimento da bexiga urinária.

Em adultos, a sondagem uretral é melhor tolerada e compreendida, entretanto, quando realizada em crianças, esse ato pode ser interpretado pela criança e por familiares como agressão, levando a danos emocionais. Por isso, é desejo de todos os envolvidos com o diagnóstico do RVU a procura de uma técnica na qual não haja a necessidade da sondagem vesical. Existe a possibilidade da utilização da cistocintilografia indireta, método que visa detectar a presença de RVU após administração endovenosa de radiofármacos, mas possui baixa sensibilidade por se restringir, na maioria das vezes, à avaliação da fase miccional, e não fornece dados da anatomia vesical e uretral, além de ser invasiva por necessitar de punção venosa.

Como auxiliar na redução do desconforto causado pela sondagem vesical, pode-se aprimorar a forma de abordagem das crianças e dos pais, promovendo esclarecimento sobre a necessidade da realização do exame e sobre o procedimento que será realizado. A sedação com midazolam³¹ e óxido nitroso³² no momento da sondagem vesical tem sido divulgada, entretanto esse procedimento requer a presença de um profissional habilitado e infraestrutura adequada da sala de exame.

5 CONCLUSÕES

5 CONCLUSÕES

Na cistocintilografia cíclica, a realização de um segundo ciclo levou a aumento relativo no diagnóstico do RVU de 26,3% em relação a um único cíclico e a realização de um terceiro ciclo a aumento relativo de 9,4% em relação ao primeiro e segundo ciclos, demonstrando a influência do estudo cíclico no diagnóstico do RVU, quando considerada toda a amostra estudada.

No grupo composto por crianças de até 5 anos, observou-se menor tempo de duração dos exames e maior benefício quanto à realização de um terceiro ciclo nessa faixa etária, quando comparado com os demais grupos etários.

A adição de um segundo ciclo também foi útil no diagnóstico do RVU no grupo composto por crianças até 14 anos, assim como a incidência de RVU foi maior nessa faixa etária, quando comparado com adultos.

Nos adultos, o grupo foi composto, predominantemente, por mulheres e, nos exames em que foi evidenciado RVU, todos eram de pacientes do gênero feminino. Observou-se um benefício semelhante aos demais grupos quanto à realização de um segundo ciclo de enchimento e micção, entretanto, não houve benefício com a adição de um terceiro ciclo.

A adição de mais um ciclo não determinou maior tempo de duração do exame.

Em 10% dos exames, o RVU foi diagnosticado apenas na fase de enchimento vesical, o que demonstra a necessidade da aquisição das imagens também nessa fase do exame.

6 ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP - SP

PROJETO DE PESQUISA

Título: Influência da Quantidade de Ciclos da Cistocintilografia Direta no Diagnóstico de Refluxo Vésico-Ureteral em Crianças e Adultos

Pesquisador: ADRIANA IOZZI JOAQUIM

Versão: 1

Instituição: HOSPITAL DE BASE

CAAE: 00772012.8.0000.5415

PARECER DO COLEGIADO

Número do Parecer: 5425

Data da Relatoria: 14/02/2012

Apresentação do Projeto:

O projeto se apresenta de forma clara, contemplando no seu conteúdo: folha de rosto, introdução, objetivo, critérios de inclusão, justificativa, casuística e métodos, análise estatística, declaração do pesquisador sobre a ciência da Resolução 196/96, declaração de comprometimento de tornar público o resultado da pesquisa, declaração de infra-estrutura adequada para o desenvolvimento da pesquisa, com ciência e assinatura de todas as pessoas envolvidas, solicitação de dispensa do TCLE, orçamento, cronograma, referências bibliográficas.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo desta pesquisa será investigar a influência da quantidade de ciclos da cistocintilografia direta no diagnóstico de refluxo vésico-ureteral em crianças e adultos, considerando-se:

- 1) ocorrência, classificação e lateralidade de refluxo vésico-ureteral para 1, 2 e 3 ciclos da cistocintilografia direta em crianças e adultos;
- 2) tempo de duração total da cistocintilografia direta e para cada um dos ciclos;
- 3) ocorrência de refluxo vésico-ureteral nas fases de enchimento e ou micção em cada um dos ciclos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos (estudo retrospectivo).

Benefícios:

Confirmar a recomendação do uso da cistocintilografia direta cíclica em crianças e adultos como procedimento padrão ao invés da cistocintilografia direta convencional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O Projeto se apresenta de forma bem simples, bastante sucinto(sete páginas no total), sendo apenas uma de introdução, com poucas referências bibliográficas (sete), porém, se justifica pelo número reduzido de pesquisas encontradas em literatura internacional no assunto em questão. Bem justificado, contemplando as exigências legais, como pesquisa científica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Recomendações:

O trabalho ficaria mais consistente, se a pesquisadora, melhorasse a introdução, escrevendo um pouco mais, como por exemplo, citando outros trabalhos existentes na literatura referentes ao assunto em questão.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO JOSE DO RIO PRETO, 14 de Fevereiro de 2012

— p/

Assinado por:
Fernando Batigália

Festhy Barco Tavares
coordinadora em exercício

ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **28.05.12** tomou ciência do Projeto nº **171/12** intitulado **“Influência da Quantidade de Ciclos da Cistocintilografia Direta no Diagnóstico de Refluxo Vésico-Ureteral em Crianças e Adultos.”**, vinculado à pós-graduação do Departamento de Clínica Médica que não envolverá atividade prática e/ou experimental no âmbito da Faculdade de Medicina ou Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e que conta com prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Pesquisador(a) Responsável: Emmanuel de Almeida Burdmann

Pesquisador(a) Executante : Adriana Iozzi Joaquim

CEP-FMUSP, 28 de maio de 2012.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Winter CC. A new test for vesicoureteral reflux: an external technique using radioisotopes. *J Urol*. 1959 Jan;81(1):105-11.
2. Majd M, Belman AB. Nuclear cystography in infants and children. *Urol Clin North Am*. 1979 Jun;6(2):395-407.
3. Servadio C, Nissenkorn I, Baron J. Radioisotope cystography using ^{99m}Tc sulfur colloid for the detection and study of vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1974 Jun;111(6):750-4.
4. Blaurox MD, Gruskin A, Sandler P, Goldman H, Ogwo JE, Edelmann CM Jr. Radionuclide scintigraphy for detection of vesicoureteral reflux in children. *J Pediatr*. 1971 Aug;79(2):239-46.
5. Conway JJ, King LR, Belman AB, Thorson T Jr. Detection of vesicoureteral reflux with radionuclide cystography. A comparison study with roentgenographic cystography. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1972;Aug;115(4):720-7.
6. Ozdogan O, Turkmen M, Atasever S, Arslan G, Soylu A, Kasap B, Kavukcu S, Degirmenci B. New quantitative parameters for evaluating radionuclide cystography and their value in understanding the physiology of reflux. *J Nucl Med Technol*. 2009 Jun;37(2):101-6.
7. Mozley PD, Heyman S, Duckett JW, Turek P, Snyder H, Maislin G, Basheim H. Direct vesicoureteral scintigraphy: quantifying early outcome predictors in children with primary reflux. *J Nucl Med*. 1994 Oct;35(10):1602-8.
8. Nasrallah PF, Conway JJ, King LR, Belman AB, Weiss S. Quantitative nuclear cystogram. Aid in determining spontaneous resolution of vesicoureteral reflux. *Urology*. 1978 Dec;12(6):654-8.
9. Conway JJ, Belman AB, King LR. Direct and indirect radionuclide cystography. *Semin Nucl Med*. 1974 Apr;4(2):197-211.
10. Rossleigh MA. Renal infection and vesico ureteric reflux. *Semin Nucl Med*. 2007 Jul;37(4):261-8.

11. Mandell GA, Eggli DF, Gilday DL, Heyman S, Leonard JC, Miller JH, Nadel HR, Treves ST. Society of nuclear medicine procedure guideline for radionuclide cystography in children. [cited Jan 2012]. Available from: http://interactive.snm.org/docs/pg_ch32_0703.pdf.
12. Dimitriou P, Fretzayas A, Nicolaidou P, Kasfiki A, Karpathios T. Radiation dose to the bladder wall and the gonads from direct radionuclide cystography in children. *Eur J Nucl Med*. 1987;13(8):425-8.
13. Ward VL, Strauss KJ, Barnewolt CE, Zurakowski D, Venkatakrishnan V, Fahey FH, Lebowitz RL, Taylor GA. Pediatric radiation exposure and effective dose reduction during voiding cystourethrography. *Radiology*. 2008 Dec;249(3):1002-9.
14. Roach PJ, Treves ST. Radionuclide cystography: a review of its use in adults. *J Nucl Med*. 1996 Dec;40(4):372-7.
15. Fettich JJ, Kenda RB. Cyclic direct radionuclide voiding cystography: increasing reliability in detecting vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Radiol*. 1992;22(5):337-8.
16. Medina LS, Aguirre E, Altman NR. Vesicoureteral reflux imaging in children: comparative cost analysis. *Acad Radiol*. 2003 Feb;10(2):139-44.
17. Cooper CS. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol*. 2009 Sep;6(9):481-9.
18. Sükan A, Bayazit AK, Kibar M, Noyan A, Soyupak S, Yapar Z, Anarat A. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding direct cystography in the detection of vesicoureteral reflux. *Ann Nucl Med*. 2003 Oct;17(7):549-53.
19. Lebowitz RL. The detection and characterization of vesicoureteral reflux in the child. *J Urol*. 1992 Nov;148(5 Pt 2):1640-2.
20. Kinn AC, Jacobsson H, Schnell PO. Vesicoureteral reflux in adults studied by computerized radionuclide cystography. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1991;138:47-52.
21. Jequier S, Jequier JC. Reliability of voiding cystourethrography to detect reflux. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Oct;153(4):807-10.
22. Paltiel HJ, Rupich RC, Kiruluta HG. Enhanced detection of vesicoureteral reflux in infants and children with use of cyclic voiding cystourethrography. *Radiology*. 1992 Sep;184(3):753-5.

23. Polito C, Moggio G, La Manna A, Cioce F, Cappabianca S, Di Toro R. Cyclic voiding cystourethrography in the diagnosis of occult vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol.* 2000 Jan;14(1):39-41.
24. Rothwell DL, Constable AR, Albrecht M. Radionuclide cystography in the investigation of vesicoureteric reflux in children. *Lancet.* 1977 May 21;1(8021):1072-5.
25. McLaren CJ, Simpson ET. Vesico-ureteric reflux in the young infant with follow-up direct radionuclide cystograms: the medical and surgical outcome at 5 years old. *BJU Int.* 2002 Nov;90(7):721-4.
26. Soccorso G, Moss G, Roberts J, Godbole P. Infantile urinary tract infection and timing of micturating cystourethrogram. *J Pediatr Urol.* 2010 Dec;6(6):582-4.
27. McLaren CJ, Simpson ET. Direct comparison of radiology and nuclear medicine cystograms in young infants with vesico-ureteric reflux. *BJU Int.* 2001 Jan;87(1):93-7.
28. Piepsz A, Ham HR. Pediatric applications of renal nuclear medicine. *Semin Nucl Med.* 2006 Jan;36(1):16-35.
29. Dimitriou P, Fretzayas A, Nicolaidou P, Gritzali F, Kasfiki A, Karpathios T. Estimates of dose to the bladder during direct radionuclide cystography: concise communication. *J Nucl Med.* 1984 Jul;25(7):792-5.
30. Gelfand MJ, Strife JL, Hertzberg VS. Low-grade vesicoureteral reflux. Variability in grade on sequential radiographic and nuclear cystograms. *Clin Nucl Med.* 1991 Apr;16(4):243-6.
31. Elder JS, Longenecker R. Premedication with oral midazolam for voiding cystourethrography in children: safety and efficacy. *Am J Roentgenol.* 1995 May;164(5):1229-2.
32. Zier JL, Kvam KA, Kurachek SC, Finkelstein M. Sedation with nitrous oxide compared with no sedation during catheterization for urologic imaging in children. *Pediatr Radiol.* 2007 Jul;37(7):678-84.